

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Глузман М.И., Корнева Ю.С. Анализ влияния циторедуктивных операций у больных с олигометастатическим раком почки в клинической практике. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 53–62. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-53-62
For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V., Gluzman M.I., Korneva Yu.S. Analysis of the impact of cytoreductive surgery in patients with oligometastatic renal cell carcinoma in clinical practice. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 53–62. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-53-62

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³,
М.И. Глузман^{1,2}, Ю.С. Корнева^{4,5,6}

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»

Россия, 196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

⁵ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 214018, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и метастазэктомии оправдано у пациентов с олигометастатическим почечно-клеточным раком (ПКР). **Цель исследования** – оценить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у пациентов с олигометастатическим ПКР. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с олигометастатическим ПКР, которым проводились системная терапия и различные варианты циторедуктивных операций на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Циторедуктивная нефрэктомия выполнена 332 (97,1 %), метастазэктомия – 103 (30,1 %) больным. Показатели выживаемости оценивались с помощью статистического метода анализа (Survival Analysis) путем расчета описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Мейера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** При однофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась ЦНЭ, негативным фактором прогноза показателей выживаемости являлась степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в костях, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также прогноз по IMDC и выполнение метастазэктомии. При многофакторном анализе выявлено негативное влияние на показатели выживаемости только прогноза по IMDC. При одно- и многофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась метастазэктомия, выявлено неблагоприятное влияние на показатели выживаемости только прогноза по IMDC у пациентов с олигометастатическим ПКР. **Заключение.** Наше исследование показало, что ЦНЭ и метастазэктомия оказывали значимое влияние на показатели общей выживаемости (ОВ) больных с олигометастазами ПКР ($p = 0,02$ и $p = 0,032$). При разделении пациентов по группам прогноза по IMDC проведение ЦНЭ не повышало показатели ОВ у больных олигометастатическим ПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, а выполнение метастазэктомии значимо улучшало показатели ОВ у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов с олигометастазами ПКР ($p = 0,0055$ и $p = 0,047$). При оценке прогностических факторов у больных при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии только прогноз по IMDC оказывал влияние на показатели ОВ ($p < 0,001$).

Ключевые слова: олигометастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия.

ANALYSIS OF THE IMPACT OF CYTOREDUCTIVE SURGERY IN PATIENTS WITH OLIGOMETASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN CLINICAL PRACTICE

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritsky³,
M.I. Gluzman^{1,2}, Yu.S. Korneva^{4,5,6}

¹Saint Petersburg State University

7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

²Saint Petersburg City Clinical Oncology Center

56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia

³Moscow City Oncology Hospital No. 62

27, village Istra, Moscow, 143423, Russia

⁴Saint Petersburg City Hospital No. 26

2, Kostushko St., Saint Petersburg, 196247, Russia

⁵Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russia

28, Krupskaya St., Smolensk, 214018, Russia

⁶I.I. Mechnikov North-western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia

41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Cytoreductive nephrectomy (CN) and metastasectomy are justified in patients with oligometastatic renal cell carcinoma (RCC). **Objective:** to evaluate the impact of cytoreductive surgery on survival rates in patients with oligometastatic RCC. **Material and Methods.** We retrospectively analyzed the data of 342 patients with oligometastatic RCC, who underwent systemic therapy and different types of cytoreductive surgeries at the Municipal Oncology Hospital No. 62 in Moscow and the Municipal Oncology Center in Saint Petersburg from 2006 to 2022. Cytoreductive nephrectomy was performed in 332 (97.1 %) patients, metastasectomy in 103 (30.1 %) patients. The survival rates of patients in treatment groups were evaluated using the Survival Analysis by calculating descriptive characteristics of survival time by means of a life-table and Kaplan–Meier curves. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In the univariate analysis, in patients who underwent CN, the factors that had a negative effect on the prognosis of survival rates were the tumor grade, evidence of bone metastases, levels of ALP, LDH, ESR, as well as prognosis according to the IMDC model and metastasectomy. In the multivariate analysis, only IMDC prognosis was found to have a negative effect on survival rates. In both the univariate and multivariate analysis, in the group of patients who underwent metastasectomy, IMDC prognosis alone had an unfavorable impact on survival rates of patients with oligometastatic RCC. **Conclusion.** Our study showed that CN and metastasectomy had a statistically significant effect on OS ($p = 0.02$ and $p = 0.032$) of patients with oligometastatic RCC. Division of the patients into prognosis groups according to the IMDC model showed that CN did not improve the OS rates in patients with oligometastatic RCC with intermediate and unfavorable prognosis, and metastasectomy significantly increased the OS rates in oligometastatic RCC patients with favorable and unfavorable prognosis ($p = 0.0055$ and $p = 0.047$). When evaluating prognostic factors in patients undergoing CN and metastasectomy, only IMDC prognosis had an impact on the OS rates ($p < 0.001$).

Key words: oligometastatic renal cell cancer, cytoreductive nephrectomy, metastasectomy.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочеполовой системы [1]. В течение последних двух десятилетий заболеваемость ПКР увеличивается примерно на 2 % каждый год [2]. В настоящее время нефрэктомия/резекция почки являются стандартами лечения при локализованном ПКР. Исторически их роль в лечении метастатического ПКР (мПКР) не определена. Ситуация изменилась после того, как проспективные исследования в начале 2000-х гг. показали преимущество циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) до начала системной терапии. Установлено, что ЦНЭ не улучшила по-

казатели выживаемости пациентов с метастазами в несколько органов, а, наоборот, была связана с более высокими показателями смертности в первые 6 мес после операции [3]. Принятие решения о ЦНЭ особенно важно у больных с медленно растущими метастазами при динамическом наблюдении до прогрессирования, и на этом этапе эффективно использовать системную терапию [4].

С появлением современной иммунотерапии роль ЦНЭ в комплексном лечении пациентов с мПКР подвергается сомнению [5]. В связи с этим оценка циторедуктивных операций у больных с олигометастазами ПКР, которым будет проводиться иммунотерапия, в различных прогностических

группах является актуальной. Кроме того, до настоящего времени не определена роль метастазэктомии при олигометастатическом ПКР. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, преимущества метастазэктомии с точки зрения опухолевоспецифической и общей выживаемости (ОВ) продемонстрированы и доказаны в крупных обсервационных исследованиях [6]. В нашем исследовании мы постарались выяснить, какие группы пациентов с олигометастатическим ПКР выигрывают от выполнения циторедуктивных операций.

Цель исследования – оценить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у пациентов с олигометастатическим ПКР.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с олигометастазами ПКР (табл. 1), которым проводились системная терапия и различные варианты циторедуктивного лечения на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. У большинства больных преобладали G1 и G2 опухоли по ISUP – 258 (75,4 %) больных, а также пациенты благоприятного прогноза по IMDC – 141 (41,2 %). Из 342 больных олигометастатическим ПКР ЦНЭ проведена 332 (97,1 %) больным, метастазэктомия – 103 (30,1 %) больным, ЦНЭ не выполнена 10 пациентам (2,9 %) с неблагоприятным прогнозом.

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Соx. Проводился анализ показателей выживаемости в общей когорте больных с олигометастазами ПКР, в группах ЦНЭ и без нее, метастазэктомии и без нее в зависимости от групп прогноза IMDC.

Результаты

В проведенном исследовании пациенты были разделены в зависимости от клинических и патоморфологических характеристик (табл. 1). У больных с олигометастатическим ПКР показатели 3- и 5-летней выживаемости в общей когорте составили 73,6 и 49,4 % соответственно. Медиана ОВ составила 58 мес. В зависимости от дифференцировки опухоли при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при G1, G2 и G3 составили 78,9 % [95 % ДИ: 72,1–86,4] и 65,0 % [95 % ДИ: 57,1–74,0], 72,5 %

[95 % ДИ: 65,0–80,8] и 39,7 % [95 % ДИ: 31,8–49,6], 69,2 % [95 % ДИ: 59,8–80,0] и 36,4 % [95 % ДИ: 27,2–48,6 %] соответственно ($p < 0,0001$). При этом медиана ОВ составила 77, 52 и 50 мес соответственно (рис. 2).

В зависимости от прогноза по IMDC в группе был 141 (41,2 %) пациент благоприятного прогноза, 133 (38,9 %) – промежуточного и 68 (19,9 %) больных неблагоприятного прогнозов. В зависимости от прогноза по IMDC при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 83,3 % [95 % ДИ: 77,3–89,7] и 66,4 % [95 % ДИ: 58,9–74,8]; 69,6 % [95 % ДИ: 62,0–78,1] и 37,3 % [95 % ДИ: 29,6–47,1]; 63,4 % [95 % ДИ: 52,8–76,2] и 31,7 % [95 % ДИ: 22,1–45,4] соответственно ($p < 0,0001$). Медиана ОВ – 77, 50 и 46 мес соответственно.

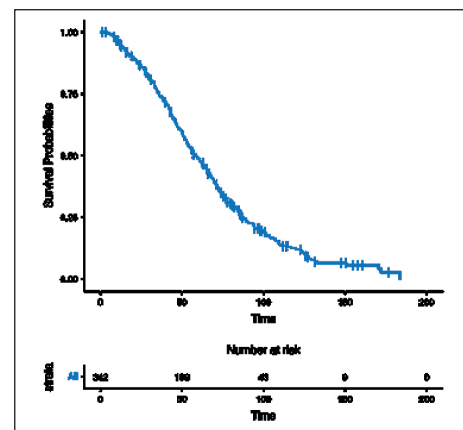


Рис. 1. Кривая Каплана–Майера показателей выживаемости у 342 пациентов с олигометастатическим ПКР. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve in 342 patients with RCC oligometastases. Note: created by the authors

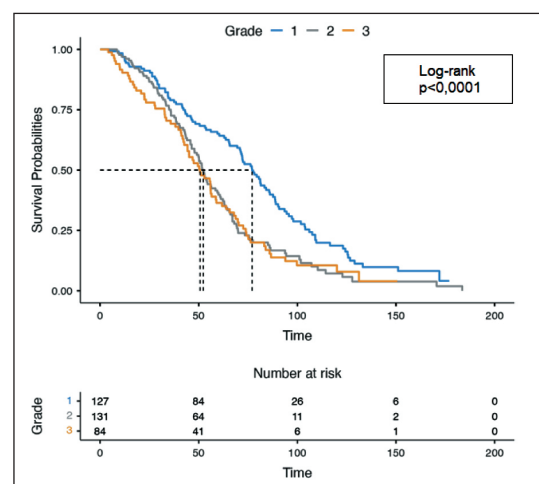


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера показателей выживаемости у 342 пациентов с олигометастатическим ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по ISUP. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves in 342 patients with oligometastases of RCC according to ISUP grade of tumor differentiation. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Клинико-патоморфологическая характеристика больных
Clinical and pathomorphologic characteristics of patients

Факторы/Factors	Больные с олигометастазами ПКР (n=342)/ Patients with oligometastases of PCC (n=342)	χ^2 p-value
Пол/Gender		
Мужчины/Men	228 (66,7 %)	0,354
Женщины/Women	114 (33,3 %)	0,546
Возраст, лет/Age, years		
18–44	10 (2,9 %)	
45–59	141 (41,2 %)	13,3
60–74	159 (46,5 %)	0,004
Старше 75/Older 75	32 (9,4 %)	
Морфологический вариант опухоли/Morphological variant of tumor		
Светлоклеточный рак/Clear cell cancer	316 (92,4 %)	1,63
Папиллярный рак/Papillary cancer	15 (4,4 %)	0,202
Хромофобный рак/Chromophobic cancer	11 (3,2 %)	
Grade		
1	127 (37,1 %)	
2	131 (38,3 %)	19,3
3	84 (24,6 %)	p<0,001
Прогноз по IMDC/Prognosis of IMDC		
Благоприятный/Favorable	141 (41,2 %)	
Промежуточный/Intermediate	133 (38,9 %)	37,1
Неблагоприятный/Poor	68 (19,9 %)	p<0,001
Метастазы в легких/Lung metastasis		
Есть/Yes	170 (49,7 %)	3,71
Нет/No	172 (50,3 %)	0,02
Метастазы в костях/Bone metastasis		
Есть/Yes	101 (29,5 %)	8,76
Нет/No	241 (70,5 %)	0,003
Метастазы в печень/Metastasis to the liver		
Есть/Yes	24 (7,0 %)	1,11
Нет/No	319 (93,0 %)	0,285
Метастазы в лимфоузлы/Metastasis to lymph nodes		
Есть/Yes	31 (9,1 %)	0,006
Нет/No	312 (90,8 %)	0,935
Метастазы в головной мозг/Metastasis to the brain		
Есть/Yes	16 (4,7 %)	0,250
Нет/No	326 (95,3 %)	0,617
Уровень щелочной фосфатазы/Level of alkaline phosphorus		
В норме/Normal	254 (74,3 %)	6,40
Повышен/Elevated	88 (25,7 %)	0,011
Циторедуктивная нефрэктомия/Cytoreductive nephrectomy		
Да/Yes	332 (97,1 %)	2,45
Нет/No	10 (2,9 %)	0,02
Метастазэктомия/Metastasectomy		
Да/Yes	103 (30,1 %)	4,57
Нет/No	239 (69,9 %)	0,032
Системная терапия/Systemic therapy		
Ингибиторы тирозинкиназ/Tyrosine kinase inhibitors	339 (99,1 %)	1,93
Ингибиторы контрольных точек/Checkpoint inhibitors	3 (0,9 %)	0,165

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

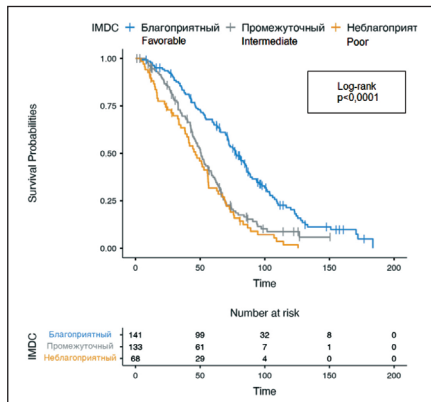


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера показателей выживаемости у 342 пациентов с олигOMETASTATическим ПКР в зависимости от прогноза по IMDC.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3: Kaplan-Meier survival curves in 342 patients with RCC oligometastases as a function of IMDC prognosis.

Note: created by the authors

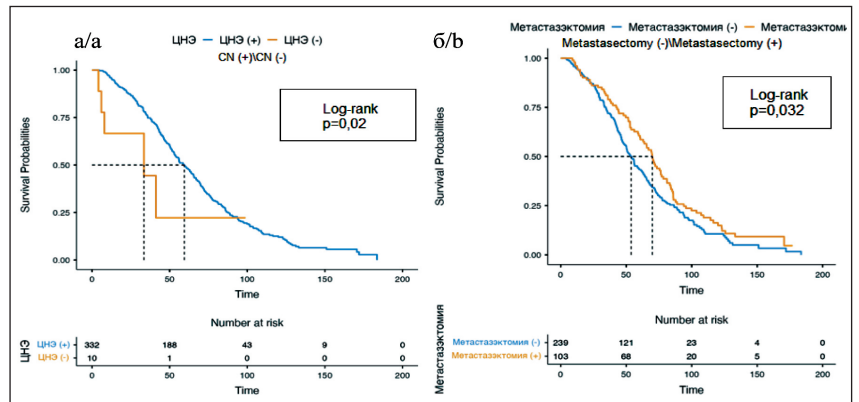


Рис. 4. Кривые Каплана–Майера показателей выживаемости у пациентов с олигOMETASTATическим ПКР в общей группе: а – в зависимости от наличия/отсутствия ЦНЭ; б – в зависимости от наличия/отсутствия метастазэктомии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Kaplan-Meier survival curves in patients with RCC oligometastases in the total group: a – according to the presence/absence of CN; b – according to the presence/absence of metastasectomy.

Note: created by the authors

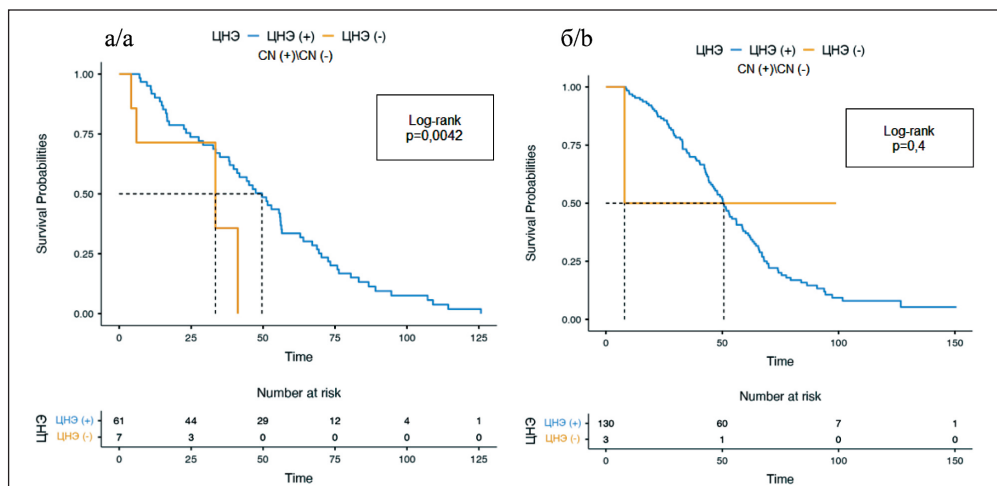


Рис. 5. Сравнение показателей выживаемости больных с мПКР в зависимости от наличия/отсутствия ЦНЭ: а – в группе пациентов неблагоприятного прогноза по IMDC (n=61); б – в группе пациентов промежуточного прогноза по IMDC (n=130). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Comparison of the survival curves of patients with mRCC according to the presence/absence of CN: a – in the IMDC poor prognosis group (n=61); b – in the IMDC intermediate prognosis group (n=130). Note: created by the authors

Анализ влияния проведенного лечения на показатели выживаемости выявил, что выполнение ЦНЭ оказывало значимое влияние на показатели выживаемости ($p=0,02$, рис. 4а), как и выполнение метастазэктомии ($p=0,032$, рис. 4б). У больных с олигOMETASTATическим ПКР при ЦНЭ и без нее при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 74,8 % [95 % ДИ: 70,2–79,7] и 44,4 % [95 % ДИ: 17,6–100,0]; 49,2 % [95 % ДИ: 44,0–55,0] и 22,2 % [95 % ДИ: 4,2–100,0] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 59 [95 % ДИ: 53,7–65,7] и 33 [95 % ДИ: 8–NA] мес соответственно. У больных при метастазэктомии и без нее при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и

5-летней выживаемости составили 79,1 % [95 % ДИ: 71,5–87,5] и 72,0 % [95 % ДИ: 66,4–78,1], 60,6 % [95 % ДИ: 51,7–71,1] и 43,3 % [95 % ДИ: 37,2–50,4] соответственно. Медиана ОВ составила 70 [95 % ДИ: 60,8–78,2] и 53 [95 % ДИ: 49–61,2] мес соответственно.

В проведенном исследовании изучено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости больных с олигOMETASTATическим ПКР в зависимости от групп прогноза. Из 332 больных, которым была выполнена ЦНЭ, группа благоприятного прогноза по IMDC включала 141 (42,5 %) больного, промежуточного – 130 (39,1 %), неблагоприятного прогноза – 61 (18,4 %) пациента.

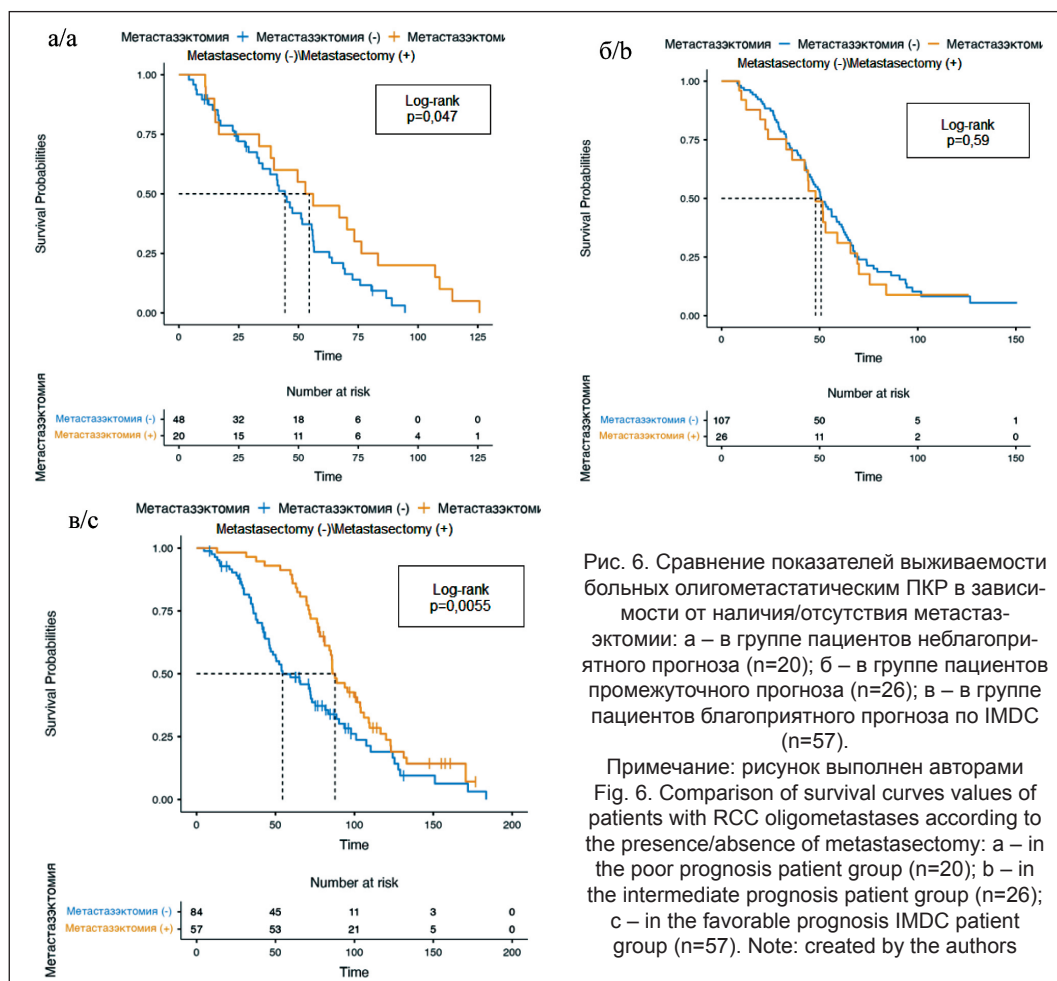


Рис. 6. Сравнение показателей выживаемости больных олигOMETASTATическим ПКР в зависимости от наличия/отсутствия метастазэктомии: а – в группе пациентов неблагоприятного прогноза (n=20); б – в группе пациентов промежуточного прогноза (n=26); в – в группе пациентов благоприятного прогноза по IMDC (n=57).

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Comparison of survival curves values of patients with RCC oligometastases according to the presence/absence of metastasectomy: a – in the poor prognosis patient group (n=20); b – in the intermediate prognosis patient group (n=26); c – in the favorable prognosis IMDC patient group (n=57). Note: created by the authors

В группе неблагоприятного прогноза ЦНЭ проведена 61 больному мПКР, при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при выполнении и без ЦНЭ составили 65,4 % [95 % ДИ: 54,4–78,5] и 35,7 % [95 % ДИ: 8,3–100,0]; 33,5 % [95 % ДИ: 23,5–47,9] и 0 % соответственно ($p<0,01$) (рис. 5а). При этом медиана ОВ составила 49 и 33 мес соответственно. Необходимо отметить, что ЦНЭ не была выполнена незначительному количеству больных (n=7), и делать выводы об эффективности данного метода нецелесообразно.

В группе промежуточного прогноза ЦНЭ проведена 130 пациентам с мПКР, при этом при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при выполнении и без ЦНЭ составили 70 % [95 % ДИ: 62–78,5] и 50 % [95 % ДИ: 13–100,0]; 37 % [95 % ДИ: 29–46,9] и 50 % [95 % ДИ: 13–100,0] соответственно. Различия для группы промежуточного прогноза статистически не значимы ($p=0,4$) (рис. 5б). Медиана ОВ – 50 и 8 мес соответственно. Следует отметить, что сделать окончательное заключение невозможно из-за несоизмеримого количества пациентов в сравниваемых подгруппах – n=130 и n=3 соответственно.

В группе благоприятного прогноза по IMDC всем (n=141) пациентам с мПКР выполнена ЦНЭ.

Таким образом, наше исследование показало, что проведение ЦНЭ не влияло на показатели выживаемости у больных мПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

Из 103 больных, которым выполнена метастазэктомия, группа благоприятного прогноза по IMDC включала 57 (55,3 %), промежуточного – 26 (25,3 %) и неблагоприятного прогноза – 20 (19,4 %) пациентов с мПКР. Показатели 3- и 5-летней выживаемости больных с олигOMETASTATическим ПКР неблагоприятного прогноза с выполнением или отсутствием метастазэктомии составили 70,0 % [95 % ДИ: 52,5–93,3] и 60,4 % [95 % ДИ: 47,8–76,6]; 45,0 % [95 % ДИ: 27,7–73,1 %, 95 % CI] и 25,5 % [95 % ДИ: 15,4–42,5] соответственно. Различия в группах статистически значимы ($p=0,047$). При этом медиана ОВ составила 54 и 44 мес соответственно (рис. 6в).

У больных промежуточного прогноза при выполнении метастазэктомии и без нее показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 70,4 % [95 % ДИ: 62–79,9] и 66,4 % [95 % ДИ: 50–88,4]; 38,9 % [95 % ДИ: 30–49,9] и 31,0 % [95 % ДИ: 17–57,1] соответственно, однако данные различия для группы промежуточного прогноза статистически не значимы ($p=0,59$). При этом медиана ОВ составила 50 и 47 мес (рис. 6б).

У пациентов благоприятного прогноза при выполнении метастазэктомии и без нее показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 96,4 % [95 % ДИ: 91,8–100,0] и 74,0 % [95 % ДИ: 65,0–84,2]; 89,4 % [95 % ДИ: 81,8–97,8] и 48,5 % [95 % ДИ: 38,7–61,0] соответственно, различия статистически

значимы ($p=0,0055$). При этом медиана ОВ также отличалась и составила 87 и 54 мес соответственно (рис. 6в). Таким образом, наше исследование показало, что метастазэктомия значимо улучшала показатели ОВ у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов ($p=0,0055$ и $p=0,047$).

Таблица 2/Table 2

Одно- и многофакторный анализ по Сох влияния на показатели ОВ в группе больных олигометастатическим ПКР при выполнении ЦНЭ (N=332) (только значимые факторы)

Univariate and multivariate analysis by Cox of the effect on OS parameters in the group of patients with oligometastatic RCC, when performing CN (N=332) (significant factors only)

Факторы/Factors		Количество больных/ Number of patients	HR (однофакторный)/ HR (univariate)	HR (многофакторный)/ HR (multivariate)
Grade	1	126 (38,0 %)	–	–
	2	129 (38,9 %)	1,68 (1,27–2,22, $p<0,001$)	1,20 (0,88–1,65, $p=0,257$)
	3	77 (23,2 %)	1,68 (1,23–2,30, $p=0,001$)	1,21 (0,85–1,72, $p=0,286$)
Метастазы в костях/ Bone metastasis	Нет/No	243 (73,2 %)	–	–
	Да/Yes	89 (26,8 %)	1,39 (1,07–1,81, $p=0,015$)	1,07 (0,75–1,52, $p=0,721$)
Уровень ЩФ/ Level of alkaline phosphorus	В норме/Normal	250 (75,3 %)	–	–
	Повышен/Elevated	82 (24,7 %)	1,37 (1,05–1,80, $p=0,022$)	1,11 (0,81–1,52, $p=0,505$)
Уровень ЛДГ/ Level of LDH	В норме/Normal	267 (80,4 %)	–	–
	Повышен/Elevated	65 (19,6 %)	1,34 (1,00–1,80, $p=0,051$)	1,29 (0,90–1,83, $p=0,162$)
Уровень СОЭ/ Level of SOE	В норме/Normal	172 (51,8 %)	–	–
	Повышен/Elevated	160 (48,2 %)	1,40 (1,10–1,78, $p=0,006$)	1,16 (0,87–1,56, $p=0,318$)
Прогноз по IMDC/ Prognosis of IMDC	Благоприятный/ Favorable	141 (42,5 %)	–	–
	Промежуточный/ Intermediate	130 (39,2 %)	2,01 (1,53–2,66, $p<0,001$)	1,86 (1,34–2,58, $p<0,001$)
	Неблагоприятный/ Poor	61 (18,4 %)	2,40 (1,73–3,31, $p<0,001$)	2,18 (1,52–3,11, $p<0,001$)
Метастазэктомия/ Metastasectomy	Нет/No	229 (69,0 %)	–	–
	Да/Yes	103 (31,0 %)	0,76 (0,59–0,99, $p=0,039$)	0,87 (0,65–1,15, $p=0,314$)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Одно- и многофакторный анализ по Сох влияния на показатели ОВ в группе больных олигометастатическим ПКР при метастазэктомии (n=103) (только значимые факторы)

Univariate and multivariate analysis by Cox of the effect on OS parameters in the group of oligometastatic RCC patients undergoing metastasectomy (n=103) (significant factors only)

Факторы/Factors		Количество больных/ Number of patients	HR (однофакторный)/ HR (univariate)	HR (многофакторный)/ HR (multivariate)
Прогноз по IMDC/ Prognosis of IMDC	Благоприятный/Favorable	57 (55,3 %)	–	–
	Промежуточный/Intermediate	26 (25,2 %)	2,29 (1,26–4,17, $p=0,007$)	2,92 (1,33–6,41, $p=0,007$)
	Неблагоприятный/Poor	20 (19,4 %)	1,94 (1,07–3,50, $p=0,028$)	2,05 (0,96–4,37, $p=0,064$)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

При однофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась ЦНЭ, неблагоприятным влиянием на прогноз показателей ОВ обладали степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в костях, уровень ЩФ, ЛДГ, СОЭ, а также прогноз по IMDC и выполнение метастазэктомии. (табл. 2, рис. 4 а, 5 а, б). При многофакторном анализе выявлено негативное влияние на показатели ОВ прогноза по IMDC (табл. 2). При одно- и многофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась метастазэктомия, выявлено неблагоприятное влияние на показатели ОВ прогноза по IMDC (рис. 6 а–в, табл. 3).

Обсуждение

Роль циторедуктивных операций при современном арсенале системной терапии для пациентов с мПКР четко не определена [7]. При решении вопроса о целесообразности ЦНЭ при мПКР решающую роль играют отбор пациентов, группа прогноза по IMDC, что особенно важно при медленно растущих метастазах, когда можно длительно наблюдать пациента до прогрессирования [4]. Показано, что ЦНЭ может иметь наибольшую эффективность у пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC [8]. В нашем исследовании всем больным с благоприятным прогнозом выполнялась ЦНЭ, поэтому мы не могли оценить влияние ЦНЭ на эту группу. Рядом авторов отмечены лучшие показатели выживаемости у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC [9, 10]. R. Kato et al. установлено, что в подгруппе промежуточного и неблагоприятного риска по IMDC ЦНЭ являлась независимым прогностическим фактором [11]. В нашем исследовании показано, что выполнение ЦНЭ улучшало показатели выживаемости в общей когорте пациентов ($p < 0,01$).

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, преимущества метастазэктомии в улучшении показателей опухолевоспецифической и общей выживаемости продемонстрированы в крупных обсервационных исследованиях [6]. С внедрением новых видов системной терапии мПКР использование мета-

стазэктомии стало более широким, поскольку у большинства пациентов наблюдался неполный ответ на системное лечение [12]. В 2020 г. K. Wu et al. показали, что проведение метастазэктомии у 2 911 пациентов с мПКР связано со снижением опухолевоспецифической смертности (3-летняя кумулятивная частота – 52,6 vs 59,2 %) [13]. В мировой литературе практически нет исследований, посвященных изучению влияния циторедуктивных хирургических вмешательств при олигометастазах ПКР в зависимости от прогноза по IMDC. По данным A. Verbiest et al., больные мПКР промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC имели значительно более высокий риск рецидивов и менее длительную безрецидивную выживаемость [14]. В нашем исследовании метастазэктомия значимо улучшала показатели ОВ у пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза по IMDC ($p = 0,0055$ и $p = 0,047$).

Наша работа имеет ряд ограничений, в основном из-за ретроспективного характера исследования, которые не позволяют однозначно трактовать полученные данные,

Заключение

Наше исследование показало, что ЦНЭ и метастазэктомия оказывали значимое влияние на показатели ОВ ($p = 0,02$ и $p = 0,032$) у больных с олигометастазами ПКР. При разделении пациентов по группам прогноза по IMDC проведение ЦНЭ не повышало ОВ у больных олигометастатическим ПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, а выполнение метастазэктомии значимо улучшало показатели ОВ у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов с олигометастазами ПКР ($p = 0,0055$ и $p = 0,047$). При оценке прогностических факторов у больных при ЦНЭ и метастазэктомии только прогноз по IMDC оказывал влияние на показатели ОВ ($p < 0,001$). При планировании циторедуктивных операций по поводу олигометастазов ПКР, по нашему мнению, важно учитывать патоморфологические характеристики опухоли, которые оказывают влияние на ОВ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Capitanio U., Bensalah K., Bex A., Boorjian S.A., Bray F., Coleman J., Gore J.L., Sun M., Wood C., Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019; 75(1): 74–84. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S., Giles R.H., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Kuusk T., Lam T.B., Marconi L., Merseburger A.S., Powles T., Staehler M., Tahbaz R., Volpe A., Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 75(5): 799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
- Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J., Margulis V., Tamboli P., Matin S.F., Wood C.G. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010; 116(14): 3378–88. doi: 10.1002/ncr.25046.
- Rini B.I., Dorff T.B., Elson P., Rodriguez C.S., Shepard D., Wood L., Humbert J., Pyle L., Wong Y.N., Finke J.H., Rayman P.A., Larkin J.M., Garcia J.A., Plimack E.R. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1317–24. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30196-6.

- Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.C., Albiges L., Timsit M.O., Lebret T., Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(5): 417–27. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
- Omid S., Abufaraj M., Remzi M. Metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: when and how? *Curr Opin Urol.* 2020; 30(4): 602–9. doi: 10.1097/MOU.0000000000000768.
- Isali I., Braun A., Bukavina L., Psutka S.P. Role of cytoreductive surgery in the era of immunotherapy. *Curr Opin Urol.* 2022; 32(6): 618–26. doi: 10.1097/MOU.0000000000001037.
- Ciccarese C., Iacovelli R., Porta C., Procopio G., Bria E., Astore S., Cannella M.A., Tortora G. Efficacy of VEGFR-TKIs plus immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma patients with favorable IMDC prognosis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 100. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102295.

9. Kim S.H., Suh Y.S., Lee D.E., Park B., Joo J., Joung J.Y., Seo H.K., Lee K.H., Chung J. A retrospective comparative study of progression-free survival and overall survival between metachronous and synchronous metastatic renal cell carcinoma in intermediate- or poor-risk patients treated with VEGF-targeted therapy. *Oncotarget*. 2017; 8(55): 93633–43. doi: 10.18632/oncotarget.20674.
10. Courcier J., Dalban C., Laguerre B., Ladoire S., Barthélémy P., Oudard S., Joly F., Gravis G., Chevreau C., Geoffrois L., Deluche É., Rolland F., Topart D., Culine S., Négrier S., Mahammedi H., Tantot F., Jamet A., Escudier B., Flippot R., Albigès L. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the GETUG-AFU 26 NIVOREN Trial. *Eur Urol*. 2021; 80(3): 325–9. doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.020.
11. Kato R., Naito S., Numakura K., Hatakeyama S., Koguchi T., Kojima T., Kawasaki Y., Kandori S., Kawamura S., Arai Y., Ito A., Nishiyama H., Kojima Y., Ohyama C., Habuchi T., Tsuchiya N., Obara W. Significance of upfront cytoreductive nephrectomy stratified by IMDC risk for metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era - a multi-institutional retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2022; 27(3): 563–73. doi: 10.1007/s10147-021-02091-8. Erratum in: *Int J Clin Oncol*. 2023; 28(5): 726–7.
12. Dr Hall B., Abel E.J. The Evolving Role of Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2020; 47(3): 379–88. doi: 10.1016/j.ucl.2020.04.012.
13. Wu K., Liu Z., Shao Y., Li X. Nomogram Predicting Survival to Assist Decision-Making of Metastasectomy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.592243.
14. Verbiest A., Couchy G., Job S., Caruana L., Lerut E., Oyen R., de Reyniès A., Tosco L., Joniau S., Van Poppel H., Van Raemdonck D., Van Den Eynde K., Wozniak A., Zucman-Rossi J., Beuselinck B. Molecular Subtypes of Clear-cell Renal Cell Carcinoma are Prognostic for Outcome After Complete Metastasectomy. *Eur Urol*. 2018; 74(4): 474–80. doi: 10.1016/j.eururo.2018.01.042.

Поступила/Received 28.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 12.01.2024

Принята к публикации/Accepted 19.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач отделения онкоурологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: sema.69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный специалист по клинической онкологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Широкоград Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий онкоурологическим отделением, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия).

Кострицкий Станислав Викторович, врач-онкоуролог, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

Глузман Марк Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Корнева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия); доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8080-904X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Дмитрий Владимирович: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Широкоград Валерий Иванович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи.

Кострицкий Станислав Викторович: сбор материала, анализ полученных данных.

Глузман Марк Игоревич: анализ полученных данных.

Корнева Юлия Сергеевна: анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Городского клинического онкологического диспансера (Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56), протокол № 237 от 12.01.2021).

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Semenov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Urologic Oncologist, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). E-mail: sema.69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Rashida V. Orlova, MD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Valery I. Shirokorad, MD, DSc, Head of the Urologic Oncology Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia).

Stanislav V. Kostritsky, MD, Urologic Oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

Mark I. Gluzman, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Yulia S. Korneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Smolensk, Russia); Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Pathologist, Pathology Department, Saint Petersburg City Hospital No. 26 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8080-904X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Semenov: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Rashida V. Orlova: data analysis, editing of the manuscript.

Valery I. Shirokorad: development of study design, obtaining data for analysis, editing of the manuscript.

Stanislav V. Kostritsky: data collection and analysis.

Mark I. Gluzman: analysis of the obtained data.

Yulia S. Korneva: data analysis, review of publications on the topic of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia), protocol No. 237 dated January 12, 2021.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.